FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934 N° 25

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

HALFF MARTHE

INTERNE DES HÔPITAUX

née à Haguenau (Bas-Rhin) le 18 Juillet 1905

Recherches sur l'Ammoniémie

Épreuve de l'Ammoniémie provoquée

Président : **M. AMBARD**, *Professeur*

Les Editions Universitaires de Strasbourg

1 a, Place de l'Université — Quai du Maire Dietrich, 1

STRASBOURG

R. C. Strasbourg 3677

Recherches sur l'Ammoniémie

Épreuve de l'Ammoniémie provoquée

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934 N° 25

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

HALFF MARTHE

INTERNE DES HÔPITAUX

née à Haguenau (Bas-Rhin) le 18 Juillet 1905

Recherches sur l'Ammoniémie

Épreuve de l'Ammoniémie provoquée

Président : **M. AMBARD,** *Professeur*

Les Editions Universitaires de Strasbourg

1 a, Place de l'Université — Quai du Maire Dietrich, 1

STRASBOURG

R. C. Strasbourg 3677

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur	WEILL

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✻ ✪ I.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	N. . . . STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	FONTES ✪ A.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max. ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
M. GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
LAROUSSE ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Agrégé libre : M. SIMON ✻ ✪ A.
Directeur de la Clinique dentaire : M. ROMEY ✻ ✪ A.
Chargé d'un cours complémentaire : MM. MEYER M. ✪ A., RŒDERER

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

A la mémoire

du Docteur Camille VAN CAULAERT

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR AMBARD,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux dévouement.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR J.-A. BARRE,

Professeur de Clinique Neurologique à la Faculté,

qui m'a initiée à la Neurologie et qui, au cours de mes études et en particulier pendant les années d'externat et d'internat que j'ai passées dans son service, n'a cessé de me témoigner une sollicitude bienveillante. Qu'il me permette de lui exprimer ici toute ma gratitude et mon attachement respectueux et dévoué.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR ROHMER,

Professeur de Clinique infantile à la Faculté,

en reconnaissance de l'intérêt qu'il m'a porté et des précieux conseils qu'il m'a prodigués pendant l'année d'internat que j'ai passée dans son service.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR P. MERKLEN,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,

mon premier Maître d'Externat.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR M. NICLOUX,

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté,

qui a bien voulu me recevoir dans son Institut et m'a enseigné la Chimie Biologique.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR G. FONTES,

qui m'a initiée aux principes du travail de laboratoire et m'a toujours prodigué ses conseils éclairés.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

AVANT-PROPOS

Notre Maître, le Professeur Ambard, nous a fait aimer la recherche scientifique et nous a aiguillé sur le domaine de la Chimie sanguine en nous conseillant de prendre part aux travaux sur la question de l'ammoniémie que C. Van Caulaert avait commencés. Depuis que nous avons l'avantage de suivre son enseignement, le Professeur Ambard n'a cessé de guider de sa haute autorité notre formation médicale. Ses conseils éclairés nous ont été extrêmement précieux pendant tout notre travail de laboratoire. Nous le remercions de l'intérêt bienveillant qu'il ne cesse de nous témoigner.

Il nous tient à cœur d'évoquer, au début de ce travail, la mémoire du Docteur Camille Van Caulaert, qui avait bien voulu nous admettre dans sa collaboration, et qui, pendant tout le temps que nous avions travaillé sous sa direction, nous avait toujours témoigné beaucoup d'amitié. Nous déplorons avec tous ses amis sa perte prématurée et nous gardons à sa mémoire un fidèle souvenir.

Nous tenons à remercier M. Ch. Deviller, chef de laboratoire à la Clinique médicale B, qui nous a mis au courant des techniques requises par ces recherches. Nous lui sommes très reconnaissant de nous avoir facilité notre travail par sa précieuse collaboration.

Nos remerciements vont également aux docteurs J. Weill, chef de policlinique, J. Stahl, ancien chef de clinique et H. Metzger, chef de clinique, qui nous ont fait bénéficier de leur expérience et nous ont toujours réservé un accueil amical.

Nous sommes très reconnaissant au docteur J. Hofstein, ancien chef de clinique-adjoint, ainsi qu'à nos camarades de la Clinique médicale B, qui nous ont tous aidé dans l'exécution de ce travail.

Nous tenons à dire toute notre gratitude à M^lle^ Urban, qui a bien voulu se charger de l'exécution d'une partie des dosages.

Nous ne saurions terminer sans exprimer nos plus vifs remerciements à M. le Professeur Schaeffer et à M. le Professeur agrégé Kayser, qui, avec la courtoisie qui leur est habituelle, ont bien voulu nous permettre de puiser une partie de notre documentation à la bibliothèque de l'Institut de Physiologie.

INTRODUCTION

La question de l'ammoniaque du sang a été l'objet de nombreuses recherches depuis une trentaine d'années. Les premiers chercheurs, notamment Nencki, Pawlow et Zaleski, vers 1900, trouvent un taux d'ammoniaque allant de 20 à 50 mgr. par litre de sang. Plus tard, Folin et Denis, en 1912, puis Nash et Bénédict. en 1921, par des méthodes plus précises, indiquent des chiffres plus bas, mais encore voisins de 1 mgr. p. mille. Le fait de trouver ces taux élevés d'ammoniaque dans le sang est dû à ce que l'on ignorait la formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro* et que par les anciennes méthodes on dosait non seulement l'ammoniaque contenu dans le sang, mais encore celui qui se forme au cours du dosage. Parnas et Heller, en 1924, tenant compte des erreurs commises par les chercheurs précédents, mettent au point une nouvelle méthode et trouvent des taux d'ammoniaque de 0 mgr. 2 en moyenne par litre de

sang. Depuis, d'autres recherches ont confirmé ces taux faibles d'ammoniémie. On a discuté sur la valeur absolue de ces taux, mais il est certain que le taux d'ammoniaque du sang ne dépasse par 1/3 de mgr. par litre.

Dans ce travail, nous décrirons d'abord la méthode dont nous nous sommes servis pour nos dosages d'ammoniaque dans le sang; nous indiquerons ensuite les erreurs à éviter, en insistant particulièrement sur celles qui résultent de la formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro*. Puis nous donnerons les résultats de nos dosages d'ammoniaque dans le sang dans des cas normaux et pathologiques et nous consacrerons enfin un chapitre à l'étude de ce que nous avons observé chez des sujets auxquels nous avons fait ingérer des sels ammoniacaux.

Nous avions commencé nos recherches sur l'ammoniémie avec C. Van Caulaert et publié une partie de nos résultats à la Société de Biologie. Le présent travail donne un compte rendu plus développé de ces publications en y ajoutant les résultats de nouvelles recherches.

TECHNIQUE DU DOSAGE

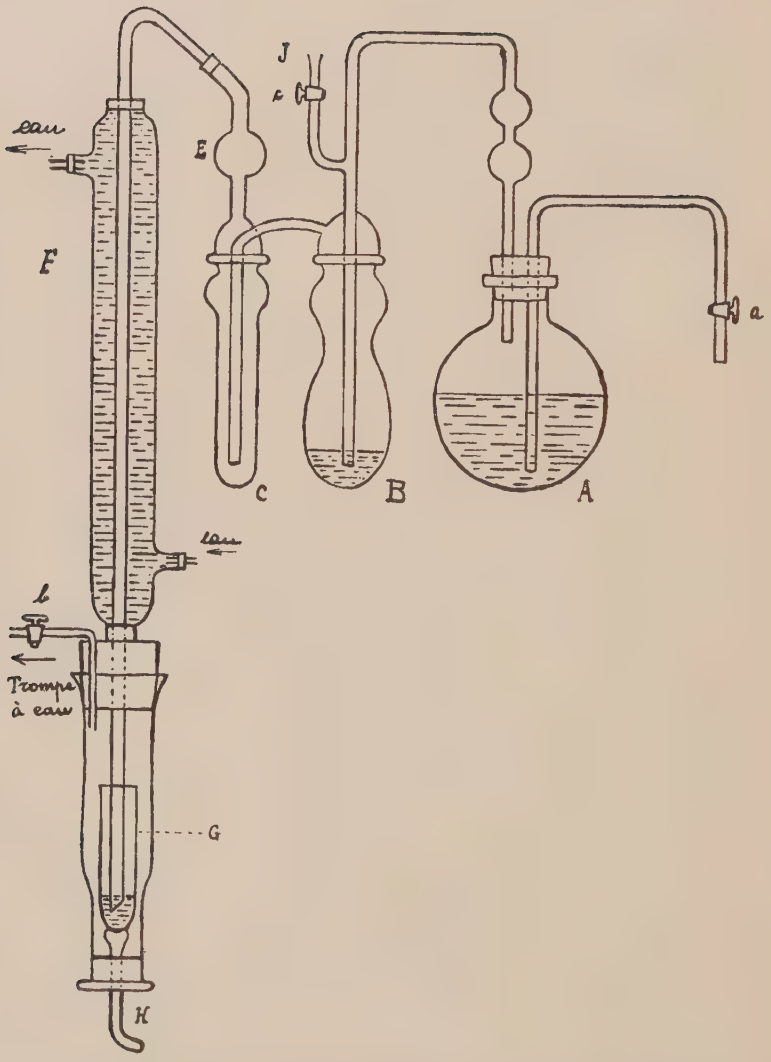
Nous avons fait nos dosages d'ammoniaque selon le principe de la méthode de Parnas, en utilisant un appareil modifié par notre Maître, le Professeur Ambard.

a) *Principe de la méthode.* — L'ammoniaque du sang est déplacée par une solution de borate de soude saturée et entraînée par un courant de vapeur d'eau à 37° dans le vide. On recueille le distillat dans une solution d'acide chlorhydrique N/140 et on retitre l'excès d'acide par une solution de soude de même titre.

b) *Appareil* (fig. 1) (Ch. Volck, constructeur, Strasbourg).

L'appareil se compose de :

1. Un générateur de vapeur A.
2. Deux tubes B-C en pyrex avec des bouchons rodés, permettant l'arrivée et le départ de la vapeur d'eau.
3. Une boule de sûreté E.
4. Un réfrigérant en quartz opaque F.
5. Un tube en quartz transparent destiné à recueillir le distillat G.



6. Un dispositif H permettant de faire monter et descendre le tube en quartz, l'appareil étant vide d'air.

7. Un entonnoir à robinet J qui sert à l'introduction de la solution alcaline.

c) *Mode opératoire.* — 10 cc de sang total oxalaté sont pipetés dans le tube B et additionnés d'une dizaine de gouttes d'alcool octylique pour empêcher la production de mousse. L'eau dans le ballon A étant à 37°, on fait le vide dans l'appareil au moyen d'une trompe à eau contrôlée par un manomètre. On introduit ensuite 1 cc de la solution saturée de borate de soude par l'entonnoir J et on distille jusqu'à ce que l'on obtienne 5 cc de distillat que l'on recueille dans le tube en quartz G muni préalablement de 0 cc 20 d'acide chlorhydrique N/140 mesuré avec une microburette. L'excès d'acide est retitré par une solution de soude N/140 en présence de rouge de méthyle.

Remarque. — La méthode a été vérifiée avec des solutions d'ammoniaque dont la concentration est égale à celle de l'ammoniaque d'un sang normal ou pathologique, à savoir : 0 mgr. 25, 0 mgr. 5, 0 mgr. 75, 1 mgr., 2 mgr. p. mille.

d) *Précision de la méthode.* — On peut déterminer aisément des taux d'ammoniaque de 0 mgr. 25 et approximativement des écarts de 0 mgr. 1, ce qui est largement suffisant pour l'étude que nous nous sommes proposée.

La méthode est susceptible de donner de très bons résultats, à condition de prendre certaines précautions. Tout dégagement d'ammoniaque est naturellement évité au laboratoire. Après chaque dosage, l'appareil est lavé avec un courant de vapeur d'eau. Il nous semble utile d'insister spécialement sur le fait qu'il est indispensable de faire un essai à blanc avant chaque dosage sous peine de trouver des taux d'ammoniaque susceptibles d'entraîner des erreurs pouvant aller jusqu'à 100 p. cent.

Mode de prélèvement du sang.

Tous nos dosages ont été faits sur du sang humain prélevé par ponction veineuse. Le sang est recueilli dans un tube contenant une quantité minime d'oxalate de potasse vérifié exempt d'ammoniaque. Ce prélèvement de sang est fait très rapidement, et le sang est porté immédiatement au laboratoire, où l'appareil est prêt pour le dosage, de telle sorte qu'il ne se passe pas plus de 2 à 3 minutes entre le moment de la prise de sang et le moment où le sang est dans l'appareil. Cette mise en train du dosage immédiat est absolument nécessaire si l'on veut éviter de trouver de trop fortes doses d'ammoniaque dues à la formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro*.

FORMATION D'AMMONIAQUE DANS LE SANG *IN VITRO*

La formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro* semble avoir été ignorée par les anciens auteurs, et c'est ce qui a été une des causes d'erreur les plus importantes et qui explique les taux trop élevés trouvés par eux.

Barnett, en 1917, a reconnu que dans les résultats des analyses faites antérieurement, entrait l'ammoniaque qui s'était formée au cours du dosage et il a essayé de diminuer ce facteur d'erreur.

Parnas et Heller, en 1924, exposent leur méthode de dosage et insistent sur le fait que le prélèvement doit être fait très rapidement et que le sang doit être mis immédiatement en contact avec la solution alcaline qui sert de tampon.

Ils étudient la formation de l'ammoniaque dans le sang *in vitro;* leurs recherches portent sur le sang de lapin; ils trouvent qu'en une minute, à 40°, il y a formation de 0 mgr. 17 p. mille d'ammoniaque et à 20° 0 mgr. 07 p. mille. Ils notent que la formation d'ammoniaque se fait de plus en plus lentement à mesure qu'on

s'éloigne du moment du prélèvement et ils trouvent après 24 h., chez le lapin, 20 mgr. p. mille à 20°. A 0°, cette formation est moindre, à la température du corps elle est plus forte. Ultérieurement, Parnas étudie la formation d'ammoniaque chez d'autres animaux et chez l'homme où il la trouve moins forte que chez le lapin. Chez l'homme, après 23 h., il trouve 7 mgr.; après 49 h., 12 mgr. 6; après 70 heures, 13 mgr. 6 à 17°.

Parnas et son école ont étudié d'autre part chez le lapin la formation de l'ammoniaque séparément dans le plasma et dans les globules et ils concluent que la formation d'ammoniaque se fait surtout dans les globules rouges; elle se fait aussi dans le plasma, mais à un degré moindre.

Recherches personnelles.

Nous avons repris chez l'homme l'étude de la formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro.*

Nos recherches ont porté tout d'abord sur le sang total puis sur le sérum, le plasma, les globules et enfin nous avons étudié à ce sujet quelques liquides pathologiques, liquide d'ascite, liquide pleural.

Formation d'ammoniaque dans le *sang total :* par ponction veineuse, nous avons prélevé chez différents sujets des quantités variables de sang recueilli ensuite sur oxalate et sous huile de paraffine; un dosage immédiat est fait, puis on répète sur le même sang des dosages de plus en plus éloignés du moment du prélèvement. Voici les résultats obtenus :

Tableau 1

Tableau 1 : sang conservé sous huile de paraffine dans un tube non stérile, maintenu à 20°.

Temps écoulé depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque* en mgr. pour mille
0 h. 05	0,3
0 h. 35	0,7
1 h. 05	1,1
2 h. 05	1,5
4 h. 05	2,5
7 h. 20	3,25

Tableau 2

Tableau 2 : sang conservé sous huile de paraffine dans un tube stérile; prélèvements successifs faits avec des pipettes stériles; maintenu à 20°.

Temps écoulé depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille
0 h. 25	0,7
1 h. 00	1,1
2 h. 00	1,7
20 h. 00	4,9

* Dans tous nos dosages, l'ammoniaque est évaluée en azote ammoniacal.

Tableau 3

Tableau 3 : sang conservé sous huile de paraffine, stérile à 22°.

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille
11 h. 00	2,6
11 h. 45	2,7
12 h. 30	2,9
14 h. 00	3,4
35 h. 00	10,4

Tableau 4

Tableau 4 : sang conservé sous huile de paraffine, stérile à 40°.

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille
4 heures	6,5
24 »	16,4

Tableau 5

Tableau 5 : sang maintenu à 37° une partie stérile, une partie non stérile.

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille	
	sang stérile	sang non stérile
2 30	4	—
5 30	7,2	—
8 00	8,4	—
23 00	16,6	16,8
26 00	16,7	—
29 30	17,6	—
49 00	—	18,4

Ces tableaux nous montrent :

1° Que la formation d'ammoniaque, rapide dans les premières heures après le prélèvement, devient de plus en plus lente, la courbe rapidement ascendante finit par arriver à un plateau.

2° La température influe nettement sur la formation d'ammoniaque; celle-ci est en effet plus forte à 37° et 40° qu'à 20°-22°.

3° La vitesse de formation d'ammoniaque est la même, que le sang soit conservé dans des tubes stériles ou non.

Formation d'ammoniaque dans *le sérum* :

TABLEAU 6

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille
2 15	0,75
9 30	0,9
26 00	1,1

Le tableau 6 montre que la formation d'ammoniaque est moins forte dans le sérum que dans le sang total.

Formation d'ammoniaque dans *le plasma* et *les globules* :

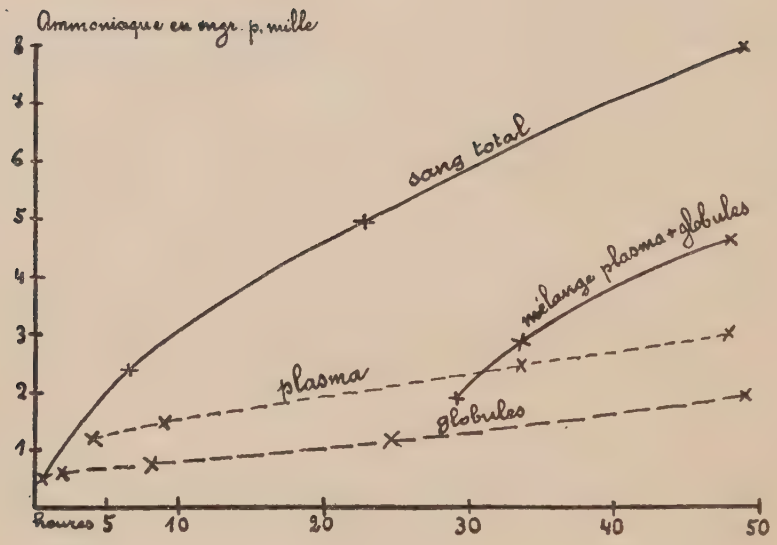
Pour étudier la formation d'ammoniaque dans le plasma et les globules comparativement à celle dans le sang total, nous avons fait un prélèvement de sang de 200 cc par ponction veineuse. Le sang est recueilli sur oxalate et un dosage est fait sur le sang total 15 minutes après le prélèvement; 35 minutes après le prélèvement, une partie du sang est centrifugé et 45 minutes après, on sépare globules et plasma. Les globules sont lavés deux fois avec une solution physiologique de chlorure de sodium pour les débarrasser du reste du plasme et ensuite on y ajoute autant de solution physiologique qu'on en a séparé de plasma, pour obtenir une dilution égale à celle du sang. On conserve alors séparément le plasma, les globules et le reste du sang total non centrifugé et on fait successivement plusieurs prélèvements de ces trois portions pour un dosage d'ammoniaque. 28 heures après la prise de sang, on sépare après centrifugation une

partie de la purée globulaire du sérum physiologique dans lequel elle était diluée et on remplace ce sérum physiologique par une quantité égale de plasma, de façon à obtenir un mélange de plasma et globules dans des proportions semblables à celle du sang. On fait immédiatement, et ensuite à deux nouvelles reprises, des dosages sur ce mélange parallèlement à ceux du sang total primitif, des globules et du plasma séparés.

Voici les résultats des dosages : tableau 7 et courbe 1.

TABLEAU 7

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille			
	sang total	plasma	globules	mélange plasma et globules
0 15	0,25	—	—	—
1 40	—	—	0,6	—
4 00	—	1,25	—	—
6 45	2,5	—	—	—
7 30	—	—	0,8	—
9 00	—	1,4	—	—
24 00	4,9	—	—	—
24 30	—	—	1,1	—
25 00	—	2,2	—	—
28 00	—	—	—	1,9
32 30	—	—	—	2,8
33 00	—	2,6	—	
48 00	—	—	—	4,2
48 30	—	3,2		
49 00	—	—	2,0	—
49 30	8,0	—	—	—



COURBE 1

Le tableau 7 et la courbe 1 nous montrent que la formation d'ammoniaque est moins forte dans le plasma et les globules que dans le sang total, mais qu'elle est plus forte dans le plasma que dans les globules (à l'inverse de ce qu'a constaté Parnas chez le lapin où il trouve une formation plus grande dans les globules rouges que dans le plasma). De plus, si on mélange de nouveau plasma et globules, la formation d'ammoniaque redevient plus forte que dans chacun de ces éléments séparés et se rapproche de celle du sang total.

Formation d'ammoniaque dans *du liquide d'ascite* et du *liquide pleural.*

Tableau 8

Temps en heures depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille	
	liquide d'ascite	liquide pleural
1 20	0,3	—
2 05	0,5	—
2 35	0,5	—
3 50	0,6	—
7 00	0,7	0,6
9 00	0,8	—
25 00	—	0,6

Il en résulte que la formation d'ammoniaque dans ces liquides est inférieure à celle du sang total et même à celle des globules et du plasma.

Essais pour arrêter la formation d'ammoniaque *in vitro.*

Nous avons essayé par différents procédés d'entraver la formation d'ammoniaque dans le sang, ce qui aurait un avantage au point de vue pratique et permettrait de faire les dosages à n'importe quel moment après la prise de sang. Mais par aucun moyen, ni en ajoutant de la saponine ou du cyanure de potassium, ni en faisant une hémolyse par l'eau distillée, nous n'avons pu ralentir la forma-

tion d'ammoniaque, comme le montre le tableau 9. Avec la saponine et le cyanure de potassium, nous avons obtenu tout au contraire une augmentation de la formation d'ammoniaque.

Tableau 9

Temps écoulé (en heures) depuis le prélèvement	Taux d'ammoniaque en mgr. pour mille		
	sang + saponine	sang + KCN	sang + eau distillée
0 20	—	—	0,35
1 00	4,2	—	—
5 45	—	14,4	—
6 15	—	15,2	—
6 40	—	—	2,5
10 00	42	—	—
30 00	—	32	—

Il résulte de ces recherches que le sang hors des vaisseaux s'enrichit très rapidement en ammoniaque et que jusqu'à présent nous ne possédons pas de moyen pour arrêter cette formation d'ammoniaque. Il est donc indispensable, pour obtenir des résultats de dosage rigoureux, de doser l'ammoniaque immédiatement après le prélèvement du sang.

AMMONIÉMIE NORMALE

Chez une centaine de sujets sains ou atteints d'affections diverses, nous avons dosé l'ammoniaque du sang par la méthode décrite plus haut et en prenant les précautions indiquées. A l'exception de quelques cas sur lesquels nous allons revenir, nous avons trouvé chez nos malades et chez tous les sujets sains un taux d'ammoniaque de 0 mgr. 2-0 mgr. 4 par litre de sang, ce qui fait un taux moyen de 0 mgr. 3 p. mille.

Parmi les cas où l'ammoniémie a été trouvée normale, nous avons noté les affections les plus diverses, notamment des maladies du foie (ictères infectieux, ictères par rétention, la plupart des cas de cirrhose que nous avons étudiés) et des urémies. Ces faits ont d'ailleurs été signalés déjà par Carnot, M^lle^ Moissonnier et M. Labbé.

Voici quelques cas d'urémie, où l'ammoniémie a été trouvée normale :

TABLEAU 10

Diagnostic	Ammoniémie en mgr. pour mille	Urée en gr. pour mille
Malade Do., anurie calculeuse	0,3	5,38
» Deck., néoplasme de l'estomac	0,3	1,03
» M., azotémie par manque de sel	0,4	3,10
» Dieb., néphrite azotémique	0,25	1,10
» Ch., urémie	0,4	1,35
» Pf., néphrose lipoïdique	0,45	3,60
» M., néphrite chronique	0,5	1,20

HYPERAMMONIÉMIES SPONTANÉES

Nous avons trouvé relativement peu de cas présentant une augmentation de l'ammoniaque du sang. Abstraction faite de quelques cas de cirrhose qui figurent dans les observations que nous allons rapporter, nous n'avons trouvé d'hyperammoniémie que dans les cinq cas suivants :

TABLEAU 11

Diagnostic	Ammoniaque en mgr. pour mille
Malade M., asystolie	1,3
» H., abcès multiples du foie, ictère	1,1
» M., leucémie myéloïde	2,5
» O., leucémie lymphoïde	3,1
» Sch., leucémie lymphoïde.	1,2

Chez la malade asystolique, le dosage a été fait deux heures avant l'exitus. Des cas d'hyperammoniémie de la période agonique ont été signalés par Parnas et Klisiecki, qui mettent cette hyperammoniémie sur le compte de l'anoxémie, qui empêcherait la fixation de l'ammoniaque sur les tissus, d'où augmentation du taux d'ammoniaque dans le sang circulant. Pour les autres cas, nous n'avons pas d'explication satisfaisante de cette hyperammoniémie. Notons cependant, sans pouvoir expliquer

le fait, que dans les trois cas de leucémie, l'hyperammoniémie que nous venons de signaler a été trouvée à un stade de la maladie où la leucocytose sanguine a été très élevée (150.000 à 400.000) et que l'ammoniémie a baissé à mesure que la leucocytose a diminué, pour retomber à la normale quand la leucocytose a atteint des chiffres aux environs de 10.000.

AMMONIÉMIE PROVOQUÉE

Nous nous proposons d'exposer dans ce chapitre ce que nous avons observé chez des sujets auxquels nous avons fait ingérer des sels ammoniacaux.

R. Burchi (1) a étudié déjà en 1927 l'influence de l'ingestion des sels ammoniacaux sur l'ammoniémie en faisant absorber à plusieurs malades 10 gr. de citrate d'ammoniaque. Il résulte de ses recherches que chez des sujets ne présentant pas d'affection hépatique, l'ammoniémie, trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal, n'augmente que légèrement, alors que chez des malades atteints de stase hépatique et surtout chez les patients à stase hépatique importante, tels que des cirrhoses de Laënnec, on note une élévation plus marquée de l'ammoniémie. Si ces résultats vont dans le même sens que ceux que nous avons obtenus, ils sont cependant d'un ordre de grandeur bien supérieur aux nôtres. En effet, Burchi trouve chez ses malades non atteints d'affection hépatique, des taux d'ammoniémie de 9 mgr. 3 p. mille à jeun et de 13 mgr. 1 p. mille après absorption des sels ammoniacaux; chez les hépatiques ces taux varient de 16 à 39 mgr. p. mille à jeun et de 23 à 61 mgr. p. mille

(1) Cité d'après Rona, 14 sept. 1927.

après absorption de sels ammoniacaux. La méthode employée par cet auteur est différente de la nôtre et les chiffres obtenus ne cadrent pas avec ceux trouvés par la plupart des auteurs actuels.

Technique

Nous faisons absorber au sujet 5 gr. d'acétate d'ammoniaque (solution à 50 p. 100) additionnés d'une vingtaine de gouttes de liqueur ammoniacale anisée pour le rendre plus agréable au goût; le tout est dilué dans un grand verre d'eau. Nous avions d'abord donné du chlorure d'ammonium, mais nous l'avons abandonné dans la suite parce qu'il était difficilement absorbé par les malades et provoquait très souvent des vomissements. Nous recommandons au sujet de boire lentement, par petites gorgées, de façon à absorber le liquide en l'espace de cinq minutes. Trente minutes après la fin de l'ingestion, nous faisons un prélèvement de sang sur oxalate, par ponction veineuse, comme indiqué précédemment, et nous faisons immédiatement le dosage. Si nous trouvons une ammoniémie élevée, nous refaisons un prélèvement de sang deux heures plus tard pour un nouveau dosage.

Résultats.

Nous avons pratiqué cette épreuve que nous avons appelée « épreuve de l'ammoniémie provoquée » chez cinquante sujets sains ou atteints d'affections diverses.

1° Chez les *sujets sains*, nous n'avons jamais observé d'augmentation de l'ammoniémie après absorption du sel ammoniacal.

2° Chez les *malades* que nous avons soumis à cette épreuve, nous avons obtenu dans 25 cas une épreuve négative, c'est-à-dire à aucun moment après l'absorption du sel ammoniacal nous n'avons noté une élévation de l'ammoniémie. Voici les cas ayant présenté une épreuve négative :

5 cas d'ictères infectieux ou par rétention avec signes d'insuffisance hépatique.
1 cas de calcul du cholédoque sans ictère.
2 cas d'abcès multiples du foie.
1 cas de métastases hépatiques.
3 cas de myocardite.
2 cas d'asystolie.
4 cas d'éthylisme (sans signes de cirrhose).
2 cas de troubles digestifs.
2 cas de diabète.
2 cas de rhumatisme avec arthrite.
1 cas de leucémie myéloïde.

3° Chez les autres malades, nous avons obtenu une épreuve positive, c'est-à-dire une augmentation de l'ammoniaque du sang après absorption du sel ammoniacal.

Nous avons pu réunir ainsi 23 cas, dont 5 cas de cirrhose hépatique au début, 16 cas de cirrhose hépatique avec ascite et 2 cas d'asystolie avancée; donc uniquement des affections comportant un *trouble de la circulation portale.*

C'est d'ailleurs l'étude de l'ammoniémie chez les cirrhotiques qui a permis de préciser le moment optimum pour le prélèvement du sang au cours de l'épreuve de

l'ammoniémie provoquée, à savoir trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal, comme nous l'avons indiqué plus haut. Il résultait en effet de toute une série de recherches que l'ammoniémie maxima était déjà constituée de vingt à trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal et se maintient alors pendant une heure ou plus suivant les cas.

Nous allons décrire sommairement le tableau clinique, l'évolution de la maladie et indiquer les taux d'ammoniémie trouvés chez nos malades.

OBSERVATION n° 1

M. Z. E., 51 ans, est admis à la clinique le 4 juillet 1932 pour troubles sensitifs des membres inférieurs (fourmillements, engourdissement des membres). Il présente des signes d'éthylisme : pituites matinales, tremblement, rêves agités. Rien de particulier dans les antécédents.

Examen : légers œdèmes des membres inférieurs; foie un peu augmenté de volume, pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Diagnostic clinique: cirrhose au début probable.

	Ammoniaque en mgr. p. mille
Épreuve d'ammon. prov.: 0 h. 20 après l'ingestion du sel ammoniacal	0,75
1 h. après l'ingestion du sel ammoniacal	0,4

OBSERVATION n° 2

M. K., 44 ans, admis en septembre 1932 pour troubles digestifs vagues. Avoue l'éthylisme. Antécédents sans particularité.

Examen : faciès d'éthylique; ballonnement abdominal. Le foie ne semble pas augmenté de volume. Pas d'ascite.

Diagnostic clinique: cirrhose au début.

	Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve : 0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	0,75

OBSERVATION n° 3

M. Sch. A., aubergiste, entre pour troubles digestifs. Avoue l'éthylisme; obésité, pléthore, foie non palpable (vu l'obésité); pas d'ascite.

Diagnostic clinique : cirrhose au début.

	Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve : 0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	0,75
2 h. — — — —	0,4

OBSERVATION n °4

M. Schm. S., 57 ans, fait un premier séjour à la clinique en mars 1931 pour œdèmes des membres inférieurs.

Est réadmis en septembre 1932 : éthylisme avéré, ancienne syphilis.

Examen : œdèmes des membres inférieurs; cœur : rien de particulier. T. A. 175/80, foie non augmenté de volume, pas d'ascite. Urines : uribilinogène ++.

Diagnostic clinique : hypertension artérielle. Ethylisme. Cirrhose au début probable.

	Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve: 0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	0,75
1 h. — — — —	0,50

OBSERVATION n° 5

M. Fl. M., 42 ans, est admis le 14 mai 1932 pour dyspnée et œdèmes des membres inférieurs qui augmentent peu à peu depuis 1930.

Ethylisme avéré. Ancienne syphilis.

Examen : œdèmes des membres inférieurs, tremblement des mains; émotivité exagérée. Cœur : agrandi. T. A. 155/60, stase pulmonaire.

Abdomen : pas d'ascite; foie un peu augmenté de volume, non douloureux à la palpation. Rate non agrandie. Urée du sang 0 gr. 34 p. mille.

Urines : alb. +, sucre 0, urobilinogène, +.

Diagnostic clinique : myocardite, éthylisme; suspicion de cirrhose au début.

			Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve : 18 mai	0 h. 30	après l'ingestion du sel ammon.	1,0
	8 h.	— — — —	0,5
1er juin	0 h. 35	— — — —	1,0
	2 h. 45	— — — —	0,5

OBSERVATION n° 6

M. Schl. entre à la clinique en septembre 1932 pour un subictère.

Examen : foie non palpable; ascite de moyenne abondance.

Diagnostic clinique : cirrhose.

			Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve : 9 sept.	0 h. 30	après l'ingestion du sel ammon.	2,0
13 sept.	0 h. 30	— — — —	1,25

			Ammoniaque dans l'ascite en mgr. pour mille
Épreuve : 14 sept.	0 h. 05	après l'ingestion du sel ammon.	1,5
	0 h. 20	id.	2,0
	0 h. 40	id.	2,0
	1 h.	id.	2,0

OBSERVATION n° 7

Mme P. C., 43 ans, serveuse, entre à la Clinique le 12 août 1931 pour troubles digestifs vagues (sensation de lourdeur dans la région épigastrique, renvois amers, anorexie), qu'elle présente depuis janvier 1930. En juin 1931, apparaissent des œdèmes des membres inférieurs, puis on constate une augmentation de volume de l'abdomen et de l'amaigrissement. Éthylisme avéré.

Examen : ascite de moyenne abondance; après ponction, on palpe un gros foie. Rate agrandie. Urines : urobilinogène +. Urée sanguine, 0 gr. 26 pour mille.

Quitte la clinique en septembre 1931.

Se fait réadmettre le 1er juin 1932, mêmes troubles, ascite légère.

Diagnostic clinique : cirrhose de Laënnec.

			Ammoniémie en mgr. p. mille
14 juin 1932		Ammoniémie à jeun	0,5
Épreuve:	0 h. 30	après l'ingestion du sel ammon.	0,75
	2 h. 20	id.	0,75
	7 h.	id.	0,5
20 juin 1932	0 h. 20	id.	0,75

(Il est à noter que les deux fois la malade a vomi une partie du sel ammoniacal ingéré.)

OBSERVATION n° 8

Mme Kl., 48 ans, admise à la clinique en juin 1928 pour troubles digestifs qu'elle présente depuis 1926; ictère en 1927 sans crises de douleur. Diagnostic clinique : cirrhose biliaire par cholécystite calculeuse.

Réadmise le 22 août 1932 : augmentation progressive du volume de l'abdomen, constipation, oligurie.

Examen : ascite de moyenne abondance; le foie ne semble pas agrandi. Cœur s. p.; urines : alb. 0, urobilinogène +.

Le 30 sept. 1932, on lui donne du sel ammon. (8 dragées pendant 4 jours).

		mgr. pour mille
Le 3 oct. 1932	ammoniémie à jeun	1,0
Le 5 oct. 1932	ammoniémie à jeun	0,4
Épreuve :	0 h. 40 après l'ingest. du sel ammon.	1,0

OBSERVATION n° 9

M. B. J., ouvrier, 68 ans, se fait admettre pour fatigue générale, anorexie, ballonnement abdominal avec sensation de gêne dans la région épigastrique; constipation. Ethylisme nié; rêves professionnels, pituites matinales et tremblement des mains.

Examen : cœur hypertrophique; foie un peu agrandi. Légère ascite. Urée sanguine 0 gr. 48 p. mille.

Diagnostic clinique : cirrhose hypertrophique.

	Ammoniémie en mgr. p. mille
Épreuve : 0 h. 40 après l'ingestion du sel ammon.	1,6

OBSERVATION n° 10

M. W., admis en octobre 1932 pour augmentation de volume de l'abdomen.

Examen : ascite de moyenne abondance. Foie non palpable.

Diagnostic clinique : cirrhose de Laënnec.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
6 octobre	à jeun	0,75
Épreuve :	**0 h. 07 après l'ingestion du sel ammon.**	1,5
après	**0 h. 15 nouvelle ingestion**	
	1 h. 10 après la nouvelle ingestion	3,0
	7 h. — —	1,25

OBSERVATION n° 11

M. M. A., 62 ans, admis à la clinique le 27 juillet 1932 pour œdème des membres inférieurs. Ethylisme avéré.

Examen : œdème des membres inférieurs; grosse ascite, myocardite. Urines : alb. 0, sucre 0, urobilinogène +, pigments biliaires, +, sels biliaires +.

Diagnostic clinique : cirrhose de Laënnec.

		Ammoniaque en mgr. p. mille	
		sang	liquide d'ascite
Épreuve : 28 juin	**0 h. 30 après l'ingest. du sel ammon.**	2	—
	1 h. id.	2	2
	6 h. id.	1,8	

Épreuve : 30 juin on décide de donner de plus fortes doses de chlor. d'ammonium dans la journée.

Le matin : ammoniaque dans le liquide d'ascite, 0 mgr. 5 p. mille, puis on donne 5 gr. de chlorure d'ammonium.

0 h. 20 après, ammoniaque dans le liquide d'asc. : 1 mgr. 75 p. mille

1 h. — — — 1 mgr. 5 —

On continue à donner du chlorure d'ammonium : au courant de l'après-midi, le malade devient de plus en plus somnolent; vers 17 heures, la torpeur est profonde; cependant on peut l'en tirer en lui posant des questions auxquelles il répond, mais il referme aussitôt les yeux et redevient indifférent au monde extérieur; il se plaint seulement d'être déprimé. Il vomit deux fois, à distance d'une ingestion de chlorure d'ammonium. On décide d'arrêter l'ingestion de chlorure d'ammonium dont il a reçu dans la journée en tout 8 gr.

1er juillet : ingestion de 4 gr. de chlor. d'ammon. dans la journée. Le malade est mieux que la veille, mais encore somnolent. A 11 heures, ammoniémie de 1 mgr. pour mille.

2 juillet : ingestion de 4 gr. de chlor. d'ammon. dans la journée ; pas de modification de son état.

3 juillet : suppression du sel ammoniacal.

4 juillet : le malade peu à peu se sent mieux, ammoniémie, 0 mgr. 5 p. mille.

5 juillet : le malade dit qu'il va mieux, que sa somnolence et sa dépression disparaissent (aucune modification de la diurèse).

OBSERVATION n° 12

M. R. E., 61 ans, mécanicien, est admis à la clinique le 27 avril 1933. Souffre de dyspnée d'effort depuis quelques années; en janvier 1933, purpura aux membres inférieurs et œdème des malléoles; pesanteur épigastrique; mars 1933, ictère, anorexie surtout pour la viande et les graisses; amaigrissement; éthylisme probable.

Examen : subictère, quelques taches purpuriques, cœur s. p. Abdomen : suspicion d'une légère ascite. Foie un peu agrandi; rate agrandie. Urines : alb. sucre : 0; urobilinogène +, urobiline +, pigments biliaires +, urée du sang 0 gr. 29 p. mille; glycémie 1 gr. 08 p. mille.

Diagnostic clinique : cirrhose hypertrophique pigmentaire.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
	8 mai à jeun	0,5
Épreuve :	9 mai 0 h 30 après l'absorption du sel ammon.	2,5
	2 h. 30 — —	0,8

Après l'absorption du sel ammoniacal, le malade se sent la tête un peu lourde, n'a pas envie de se lever; ces sensations

disparaissent 8 heures après l'ingestion.

17 mai, meilleur état général, appétit meilleur, l'ictère a diminué.

			Ammoniémie en mgr. pour mille
Épreuve :	—	0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	2
	—	2 h. 30 — —	0,4

Le malade n'a pas eu les troubles qu'il a présentés pendant l'épreuve précédente.

20 mai : quitte la clinique; amélioration nette des symptômes subjectifs.

OBSERVATION n° 13

M. Sp. A., 38 ans, est admis à la clinique le 21 septembre 1932; se plaint depuis quelques mois de fatigue, de nausées; a eu quelques vomissements de bile le matin; sensation de pesanteur dans l'hypochondre droit. Antécédents d'éthylisme, nervosité, rêves agités, puis *delirium tremens* qui nécessite son admission en psychiâtrie, d'où on nous l'adresse après la disparition du délire.

Examen : gros cœur; gros foie; légère ascite; ictère.

Urines : alb., traces; urobilinogène +, pigments et sels biliaires +.

Diagnostic clinique : cirrhose éthylique, hypertrophique.

			Ammoniémie en mgr. pour mille
26 sept.		à jeun	1,25
Épreuve :	0 h. 30	après l'absorpt. du sel ammon.	2,50
	1 h. 30	— —	1,20
	8 h.	— —	1,20
27 sept.		à jeun	1,0
3 oct.		à jeun	0,95
Épreuve :	0 h. 30	après l'absorpt. du sel ammon.	2,50
	1 h. 30	— —	1,50
Épreuve : 17 oct.	0 h. 30	— —	2,50
	2 h.	— —	0,6
22 oct.		à jeun	0,6
Épreuve : 2 nov.	0 h. 30	après l'absorpt. du sel ammon.	1,80
	2 h. 30	— —	0,8

Amélioration progressive de l'état du malade. Le 26 novembre, il quitte la clinique.

OBSERVATION n° 14

M. N. J., 60 ans, ouvrier de brasserie, est admis le 1er juin 1933 pour œdèmes des membres inférieurs et augmentation de volume de l'abdomen qu'il a constatée depuis quatre semaines; sensation de tension abdominale, pas de douleurs. Ethylisme avéré.

Examen : bon état général, taches purpuriques, subictère.

Abdomen : circulation collatérale, ascite abondante.

Le foie semble agrandi de même que la rate.

Cœur : s. p. Urines, alb., traces; urobiline +, urobilinogène +.

Temps de coagulation, 18 min. Urée sang. 0 gr. 31 p. mille; glycémie 1 gr. 19 p. mille.

Diagnostic clinique : cirrhose éthylique.

			Ammoniémie en mgr. pour mille
7 juin		à jeun	0,45
Épreuve : 8 juin	0 h. 30	après l'ingestion du sel ammon.	1,75
	2 h. 30	— —	0,85

Pas de symptôme spécial après l'ingestion.

27 juin		à jeun	0,4

On fait un traitement par du chlorure de calcium et du neptal : diurèse prononcée, évacuation de l'ascite, diminution de poids.

Épreuve : 4 juillet	0 h. 30	après l'ingestion du sel ammon.	0,85
	2 h. 30	— —	0,35

Le malade se sent mieux, bon appétit.

8 juillet, quitte la clinique.

OBSERVATION n° 15

Mme B. C., 44 ans, admise à la clinique le 19 avril 1933 pour douleurs abdominales diffuses et douleurs lombaires; ictère, anorexie.

Antécédents : 1912, pesanteurs dans la région épigastrique après les repas.

1914, douleurs abdominales très fortes, par crises, hématémèses et melaena, séjour à l'hôpital, puis se sent bien jusqu'en 1923.

1923, fin août, reprise des douleurs abdominales; hématémèses abondantes. Admise en clinique chirurgicale le 30 août; les hématémèses cessent. L'examen radiologique ne montre pas de signe d'ulcère; on intervient cependant et on fait une gastro-entérostomie le 1er octobre.

Protocole opératoire : on ne trouve aucun signe d'ulcère, aucun épaississement ni de la paroi gastrique, ni duodénale; on pense alors qu'il s'agit d'ulcérations superficielles de la muqueuse gastrique ou duodénale et on fait une exclusion du pylore et une gastro-entérostomie.

Depuis l'intervention, la malade a de temps en temps des douleurs abdominales diffuses et de l'anorexie.

1933, avril : se fait admettre à la clinique : douleurs abdominales, anorexie, saignements de nez fréquents; l'abdomen aurait été de temps en temps augmenté de volume.

Examen : cœur s. p., foie très augmenté de volume; rate palpable. Ascite peu abondante. Urines : alb. 0, urobilinogène +.

Examen radiologique : pas de néo visible; la bouche de gastro-entéro fonctionne bien.

Diagnostic clinique : cancer du foie ou de la vésicule biliaire ou cirrhose.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
12 mai	à jeun	0,75
Épreuve: 13 mai	0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	1,2
	2 h. 30 — —	0,8

La malade dit qu'elle est somnolente pendant 2 à 3 heures après l'ingestion du sel ammoniacal.

En présence de cette épreuve positive, nous posons le diagnostic de cirrhose rejetant celui de néoplasme, à moins qu'il ne s'agisse d'un néoplasme greffé sur une cirrhose. La malade quitte la clinique le 17 mai.

Elle se fait réadmettre le 16 août : très mauvais état général, ascite abondante. Exitus le 16 septembre.

Diagnostic anatomo-pathologique : cirrhose de Laënnec. Pas d'altérations néoplasiques.

OBSERVATION n° 16

M. S., 51 ans, peintre, est admis le 26 septembre 1932 pour hémorragies anales importantes; présente parfois des épistaxis. Troubles digestifs consistant en alternatives de diarrhées et de constipation. Ethylisme avéré.

Examen : cœur arythmique. Urines : alb. 0, urobilinogène +. Foie non agrandi; grosse rate. Circulation collatérale marquée. Suspicion d'ascite au moment de l'admission; dans la suite, développement d'une ascite abondante.

Diagnostic clinique : Cirrhose de Laënnec. Myocardite.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
nov. 1932	à jeun	0,5
Épreuve :	0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	1,25
	6 h. — —	0,75

24 janvier 1933, hématémèses abondantes. Exitus.

Diagnostic anatomo-pathologique : cirrhose atrophique du foie; type Laënnec; ascite; splénomégalie modérée; rupture de varices œsophagiennes au niveau du cardia. Hypertrophie et dilatation cardiaque.

OBSERVATION n° 17

Mme J. H., 58 ans, aubergiste, admise à la clinique le 18 mars 1932 pour difficulté de la marche et œdèmes des membres inférieurs, qu'elle présente depuis quelques années.

Un mois avant l'admission, s'est installée une faiblesse des membres inférieurs qui s'accentue de plus en plus et qui s'accompagne de douleurs aux mollets et de sensations d'engourdissement. Nie l'éthylisme.

Examen : œdèmes marqués des deux jambes.

Cœur agrandi avec ébauche de bruit de galop.

Abdomen ballonné, pas d'ascite; foie nettement agrandi, dur à la palpation, rate non palpable. Urines : alb. 0, sucre 0; urobiline, +.

Système nerveux : parésie des membres inférieurs, peut à peine se tenir debout, troubles de la sensibilité superficielle; abolition des réflexes tendineux. Liquide céphalo-rachidien normal au point de vue pression, albumine et cellules. B. W. négatif dans le sang et le L. C. R.

Diagnostic clinique : polynévrite (d'origine éthylique possible), suspicion de cirrhose. Myocardite.

Après quinze jours, apparition d'une stase pulmonaire avec épanchement pleural à gauche. Les troubles parétiques sont de plus en plus marqués et s'étendent aux membres supérieurs.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
3 juin	à jeun	0,5
Épreuve :	0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	3,0
20 juin	0 h. 30 — —	3,0
	1 h. 30 — —	0,75
	2 h. 30 — —	0,75

A ce moment apparaissent des signes d'ascite.

Le 27 juin : ponction de 2 litres et demi de liquide d'ascite.

Dans la suite, l'ascite augmente de plus en plus; cachexie progressive.

Exitus le 13 août 1932.

Diagnostic anatomo-pathologique : cirrhose de Laënnec.

OBSERVATION n° 18

M. R. J., 34 ans, ancien légionnaire, ancienne syphilis, paludisme, dysenterie, entre à la clinique le 5 septembre 1932, mauvais état général. Ascite importante (ponction de 10 litres). Urines : alb. traces, urobilinogène +.

Diagnostic clinique : cirrhose.

		Ammoniaque en mgr. pour mille	
		sang	liquide d'ascite
15 sept.	à jeun	0,5	—
Epreuve :	0 h. 30 après l'ingest. du sel amm.	0,75	—
	2 h. — — —	0,75	—
20 sept.	0 h. 05 après l'ingest. du sel amm.	—	0,75
	0 h. 15 — — —	—	1,10
	0 h. 30 — — —	1,75	—
	0 h. 40 — — —	—	1,75
24 sept. :	état subcomateux : à jeun	1,25	1,25
28 — :	même état —	1,75	
29 — :	coma	2,0	

Exitus 5 heures après le dernier dosage.

Diagnostic anatomo-pathologique : cirrhose hypertrophique du foie, type annulaire; ascite; splénomégalie; œdème et congestion pulmonaire.

OBSERVATION n° 19

M. D. A., 57 ans, employé de bureau, est admis à la clinique le 10 mai 1932, pour hémorragie intestinale.

Depuis trois ans, il présente des troubles digestifs consistant en anorexie, alternatives de diarrhées et de constipation, pituites matinales. Ethylisme avoué.

Examen : amaigrissement notable, subictère.

Abdomen : circulation collatérale; ascite importante empêchant l'exploration du foie et de la rate. Cœur s. p.

Urines : urobilinogène + +.

Le 13 mai, le malade présente du délirium tremens, qui nécessite son transfert à la clinique psychiâtrique. Il nous est retransféré le 17 mai, le délire ayant disparu.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
le 1er juin	à jeun	0,5
Epreuve :	0 h. 30 après l'ingest. du sel ammon.	2,0
	2 h. 45 — — —	2,0
	8 h. — — —	1,5
le 3 février	à jeun	0,5
	Ingestion de 18 gr. d'urée dans la journée à 17 h. 15	4

Le malade présente de l'hypothermie et un état de confusion; au courant de la nuit, il commence à délirer; le lendemain matin, il présente un état subcomateux; on n'obtient que très difficilement des réponses brèves qui sont d'ailleurs sans rapport avec les questions posées; il est incapable du moindre effort; il urine sous lui; il confond les objets qui l'entourent Vers le soir, il est redevenu tout à fait lucide, mais reste fatigué.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
Epreuve : 20 juin	0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	3
—	0 h. 50 — — —	3
—	1 h. 10 — — —	3

Le malade devient de plus en plus cachectique; exitus le 23 juillet.

Diagnostic anatomo-pathologique : cirrhose de Laënnec.

OBSERVATION n° 20

M. W. L., 64 ans, mécanicien, est admis à la clinique le 2 mai 1933.

Il se plaint depuis un ou deux ans d'anorexie surtout pour les graisses et la viande; de pituites matinales. Depuis trois mois, il maigrit, note une augmentation de volume de l'abdomen avec sensation de pesanteur et de tension, surtout sous le rebord costal droit. A quelquefois des épistaxis. Léger ictère depuis quinze jours. Jambes enflées le soir. Ethylisme avéré.

Examen : amaigrissement, ictère peu intense; cœur s. p.

Abdomen : circulation collatérale; ascite abondante qui empêche la palpation du foie et de la rate. (Après la ponction d'ascite, on palpe un foie augmenté de volume.)

Urines : alb. 0, urobiline +, urobilinogène ++, pigments et sels biliaires +. Urée du sang : 0 gr. 24 p. mille.

	Ammoniémie en mgr. pour mille
Epreuve : 4 mai 0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	1
— 2 h. 30 — — —	1
6 mai à jeun	1,2

	Ammoniaque en mgr. pour mille	
	sang	liquide d'ascite
Epreuve : 15 mai à jeun		0,8
0 h. 30 après l'ingestion du sel ammon.	1,3	0,9
2 h. 15 — — —	1	2,3
3 h. — — —	—	2,3
24 mai à jeun	0,6	—
26 — —	0,55	—
30 — —	0,9	2,1
31 — exitus après plusieurs hématémèses abondantes.		

Diagnostic anatomo-pathologique : cancer du foie sur cirrhose hépatique ascitogène, lithiase biliaire, varices œsophagiennes dont une rupturée et thrombosée. Thrombophlébite de la veine porte.

OBSERVATION n° 21

Mme Sch., 52 ans, est admise à la clinique en novembre 1931 pour une ascite qui s'est constituée progressivement. Elle aurait présenté à deux reprises, en 1928 et 1929, un épanchement pleural bilatéral. A la suite sont apparus des palpitations, de la dyspnée d'effort, des œdèmes des membres inférieurs, puis en 1930 de l'ascite.

Examen : œdème des membres inférieurs; cœur bovin, très fortement agrandi en tous sens; forte stase pulmonaire à droite, avec épanchement. Ascite très importante; après la ponction (on retire 19 litres de liquide séro-fibrineux) on palpe un foie très augmenté de volume, dur, et à surface irrégulière. Depuis 1931, la malade revient d'abord tous les quelques mois, puis tous les mois pour ponction de son ascite; on retire chaque fois 15 à 18 litres de liquide séro-fibrineux. Le foie est toujours agrandi et dur.

Diagnostic clinique : cirrhose cardiaque (peut-être due à une symphyse du péricarde).

		Ammoniaque en mgr. pour mille	
		sang	liquide d'ascite
Juillet 1932	à jeun	0,5	—
Epreuve : 0 h. 20	après l'ingest. du sel ammon.		0,6
0 h. 35	— — —	0,75	0,75
1 h. 15	— — —	0,5	

OBSERVATION n° 22

M. J. J., 62 ans, est hospitalisé pour la première fois à la clinique en 1929 pour dyspnée d'effort, palpitations, œdèmes des jambes.

Examen : gros cœur, arythmie complète. Stase pulmonaire. Ascite, gros foie.

Diagnostic clinique : myocardite chronique, asystolie, gros foie, ascite.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
Epreuve : 24 juin 1932	0 h. 30 après l'ingest. du sel ammon.	0,75
	1 h. 25 — — —	0,5

OBSERVATION n° 23

Mme M., 29 ans, est admise à la clinique en avril 1932 pour dyspnée d'effort, œdème des membres inférieurs.

Examen : gros cœur, foie agrandi, albuminurie massive, hypertension artérielle; urée du sang, 1 gr. 2 p. mille. Dans la suite, les œdèmes des membres inférieurs augmentent de plus en plus, la malade présente une ascite abondante, des épanchements pleuraux, une cachexie de plus en plus marquée.

Diagnostic clinique : néphrite chronique, myocardite, asystolie.

		Ammoniémie en mgr. pour mille
Epreuve: octobre 1932	0 h. 30 après l'ingest. du sel ammon.	0,75
	1 h. — — —	0,5

Le 18 janvier 1933, exitus. L'ammoniémie, quelques heures avant la mort, est de 1 mgr. 2 p. mille. Urée du sang, 1 gr. 72 p. mille.

Diagnostic anatomo-pathologique : hypertrophie et dilatation cardiaque; œdème aigu du poumon; néphrite chronique; hépato-splénomégalie.

Il résulte de ces observations :

1° Que l'épreuve de l'ammoniémie provoquée a été trouvée positive dans tous les cas de cirrhose et dans deux cas d'asystolie avancée, donc chez tous les malades qui ont présenté un trouble de la circulation portale, et uniquement dans ces cas. Dans tous les autres cas, l'épreuve a été trouvée négative.

2° Dans la période de début de la maladie, dite période préascitique, l'épreuve est faiblement mais nettement positive, comme le montrent les observations n° 1 à 5. Dans ces cas, l'ammoniémie après ingestion de sels ammoniacaux est de 0 mgr. 75 à 1 mgr. p. mille et retombe à la normale deux heures après l'ingestion.

Dans les cas de cirrhose avec ascite, observations n° 6 à 21, l'hyperammoniémie constatée trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal est en général plus élevée et peut atteindre 3-4 mgr. pour mille, et de plus cette hyperammoniémie persiste plus longtemps. Dans les cas d'asystolie, observations n° 22 et 23, l'hyperammoniémie n'est que de 0 mgr. 75 pour mille, trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal et revient à son taux primitif déjà une heure après.

3° L'épreuve de l'ammoniémie provoquée pratiquée chez un même malade à plusieurs reprises au cours de l'évolution de la maladie nous a montré les faits suivants:

Dans les observations n° 12 à 14, nous voyons l'épreuve devenir moins fortement positive à mesure que l'état clinique s'améliore; il y a d'une part augmentation moins marquée de l'ammoniémie trente minutes après l'ingestion du sel ammoniacal et d'autre part diminution plus rapide de cette hyperammoniémie.

Dans les observations n° 18 et 19, l'épreuve devient plus fortement positive en même temps que nous assistons à l'aggravation de l'état clinique.

L'épreuve de l'ammoniémie provoquée suit donc en quelque sorte l'état clinique et peut ainsi nous renseigner dans une certaine mesure sur la gravité de l'état du

malade. Une seule épreuve faite chez un malade ne peut être d'aucun secours pour le pronostic de la maladie, puisqu'une épreuve peut devenir plus ou moins fortement positive suivant que l'état clinique s'aggrave ou s'améliore. Mais deux ou plusieurs épreuves faites successivement peuvent nous donner des indications sur l'évolution de la maladie.

SYMPTOMES D'HYPERAMMONIÉMIE

L'épreuve de l'ammoniémie provoquée chez les cirrhotiques nous a intéressé encore à un autre point de vue; c'est celui de l'étude des symptômes dus à l'hyperammoniémie.

Puisque ce n'est que chez les cirrhotiques que nous pouvons provoquer une hyperammoniémie, c'est à eux qu'il faut s'adresser si on veut étudier expérimentalement les symptômes de l'intoxication par les sels ammoniacaux.

Des recherches faites ces dernières années, notamment par M[lle] Moissonnier et Hugounenq et Florence sur la toxicité de l'ammoniaque, ont montré que le taux de l'ammoniémie mortelle pour l'animal est de 70 mgr. d'ammoniaque par litre de sang; les symptômes qui précèdent la mort consistent en une excitation généralisée, des convulsions et une dyspnée intense.

Si nous connaissons la dose mortelle d'ammoniémie, nous ne possédons, par contre, aucun document sur la toxicité proprement dite de l'ammoniaque, c'est-à-dire que nous ne connaissons pas les troubles que peuvent provoquer des ammoniémies inférieures au taux d'ammoniémie mortelle, ni la valeur des taux d'ammoniémie à partir desquels on peut observer des troubles. C'est l'étude de l'ammoniémie provoquée chez les cirrhotiques qui nous a permis d'obtenir des renseignements à ce sujet.

Parmi les cas dont nous avons rapporté les observations, nous avons noté chez deux malades au cours de l'épreuve de l'ammoniémie provoquée, donc après absorption de 5 gr. d'acétate d'ammoniaque, de légers troubles que nous allons rappeler ici en donnant parallèlement le taux d'ammoniémie trouvé au moment des troubles :

Observation n° 15 : on note une somnolence qui dure de deux à trois heures alors que l'ammoniémie est de 1 mgr 2 pour mille.

Observation n° 12 : on note une somnolence qui dure huit heures chez un malade dont le taux d'ammoniémie est de 2 mgr 5 pour mille.

Dans plusieurs autres cas, nous avons donné des doses plus fortes de sels ammoniacaux :

Dans l'observation n° 11, nous avons observé après ingestion de 8 gr. de chlorure d'ammoniaque un état de torpeur profonde (un dosage d'ammoniaque au cours de cet état de torpeur n'a pas pu être pratiqué) ; plus tard, alors qu'il ne persiste plus qu'un état de somnolence, le taux de l'ammoniémie est de 1 mgr. pour mille.

Dans le cas de l'observation n° 19, nous avons provoqué par ingestion de 18 gr. d'urée, une ammoniémie de 4 mgr pour mille. On admet, en effet, que dans certains cas, l'urée ingérée peut se transformer partiellement dans l'intestin en ammoniaque. A cette hyperammoniémie correspond un état de confusion et de délire avec hypothermie qui disparut quand l'ammoniémie était retombée à son taux primitif de 0 mgr. 5 pour mille.

Dans deux autres cas de cirrhose de Laënnec dont nous n'avons pas rapporté les observations, nous avons provoqué par l'ingestion de 10 gr. de chlorure d'ammonium des troubles assez marqués. Au malade W., âgé

de 32 ans, nous donnons plusieurs jours de suite 10 gr. de chlorure d'ammoniaque dans la matinée (entre 7 h. et 14 h.). Or, régulièrement dans le courant de l'après-midi vers 15 h. environ, le malade présente les troubles suivants : il est très agité, il ne reconnaît pas son entourage; quand on l'interroge, il a beaucoup de peine à répondre et semble sortir d'un rêve; son regard est hébété; ses membres sont agités de secousses cloniques. Le malade se calme en général vers 22-23 heures; il dort et le lendemain matin son état est redevenu normal. Ces troubles se reproduisent tous les jours où le malade absorbe des sels ammoniacaux, ils ne se manifestent pas les jours où le sujet n'en ingère pas. L'ammoniémie au moment des troubles est de 5 mgr. pour mille

Malade L., âgé de 53 ans. On lui fait ingérer 10 gr. de chlorure d'ammonium à partir de 7 h. du matin. Au cours de la journée, la torpeur est profonde; on l'en tire difficilement par des questions auxquelles il répond avec peine; il ouvre les yeux et regarde d'un air hébété, indifférent au monde extérieur. Le lendemain matin, il est tout à fait normal. Ls troubles se répètent après une nouvelle ingestion de sel ammoniacal.

L'ammoniémie au cours de l'état de torpeur est de 3 mgr. pour mille.

En résumé : avec des taux inférieurs à 1 mgr. pour mille, nous n'avons jamais observé de trouble; avec des taux d'ammoniémie de 1 mgr. à 2 mgr. 5 pour mille, nous avons observé un état de somnolence; avec des taux d'ammoniémie de 3 à 5 mgr. pour mille, nous avons observé des troubles graves qui se sont traduits par un état de torpeur profonde ou un état de délire avec confu-

sion et hypothermie. Toutes ces manifestations ont diminué progressivement à mesure que l'ammoniaque du sang a été détruit.

Il résulte de ces observations que la toxicité de l'ammoniaque est très grande. S'il est vrai, comme l'a fait remarquer M^lle^ Moissonnier, qu'on peut sans inconvénient donner des doses élevées de sels ammoniacaux à des sujets sains et même à des hépatiques, il n'en est plus de même chez les cirrhotiques où nous avons vu que l'ingestion de sels ammoniacaux détermine des hyperammoniémies qui provoquent des troubles très marqués, quoiqu'elles soient de beaucoup inférieures aux taux des hyperammoniémies mortelles.

CAUSES DE L'HYPERAMMONIÉMIE PROVOQUÉE

Nous avons vu que l'épreuve de l'ammoniémie n'est positive que dans des cas qui comportent un trouble de la circulation portale. Ce fait nous a suggéré l'hypothèse suivante pour expliquer la cause de l'hyperammoniémie obtenue : l'ammoniaque absorbé au niveau de l'intestin passe par la veine porte dans le foie, où ce corps est intégralement transformé en urée; cette transformation dans le foie se fait chez le sujet sain et chez tous les malades, même ceux atteints d'affection hépatique, à l'exception des cirrhotiques et d'une façon plus générale de tous les malades chez lesquels la circulation portale est troublée. Dans les cas où il existe de l'hypertension portale, il se développe une circulation collatérale dont l'aboutissement n'est plus la veine porte, mais les veines caves. Chez un cirrhotique, par conséquent, une substance absorbée par l'intestin n'est plus déversée dans sa totalité dans le foie par la veine porte, mais échappe partiellement à cet organe en passant par la circulation collatérale dans la circulation générale. Toute ingestion d'ammoniaque par un cirrhotique équivaut donc en somme à une introduction de cette substance dans les veines.

Mais il y a encore une autre différence entre le cirrhotique et le sujet qui ne présente pas de trouble de la circulation porte. Si on injecte à un animal de l'ammoniaque dans une veine périphérique, le taux de l'ammoniémie baisse rapidement, parce que l'ammoniaque contenu dans la circulation générale est rapidement repris en dérivation par le système porte et passe par le foie pour y être détruit. Chez le cirrhotique, par contre, cette reprise de l'ammoniaque par la veine porte est beaucoup moins efficace à cause du trouble de la circulation portale. Le cirrhotique se comporte en somme comme un sujet dont le foie est partiellement exclu de l'organisme. Ainsi s'explique sans doute la persistance de l'hyperammoniémie chez le cirrhotique après ingestion de sels ammoniacaux. Ce fait cadre avec la constatation des physiologistes, qu'après exclusion du foie chez l'animal, l'ammoniaque introduit dans le torrent circulatoire n'en disparaît que très lentement. On comprend aussi de cette façon que la rapidité de la destruction de l'ammoniaque est plus ou moins parallèle à la gravité de l'état du malade et à l'importance de la gêne de la circulation porte. D'autre part, la persistance de cette hyperammoniémie dans les cas de trouble de la circulation portale constitue un argument en faveur de l'idée émise par les physiologistes à savoir que le foie est le seul organe qui transforme l'ammoniaque en urée.

L'épreuve de l'ammoniémie provoquée mesure donc en quelque sorte l'intensité de la stase portale. L'ammoniaque n'est pas détruit non pas parce que la cellule hépatique a perdu la faculté de le détruire mais parce que la stase dans la veine porte l'empêche d'arriver ou lui permet de n'arriver que progressivement en contact avec le parenchyme hépatique.

Partant de ces considérations, on peut se demander si d'autres épreuves, considérées comme test d'insuffisance hépatique, comme par exemple l'épreuve de la glycémie alimentaire, que l'on a souvent trouvée positive dans les cas de cirrhose, n'ont pas, elles aussi, la même signification physio-pathologique que l'épreuve de l'ammoniémie provoquée.

CONCLUSIONS

1° Nous nous sommes servis pour nos dosages d'ammoniaque du sang de l'appareil de Parnas légèrement modifié. Nos dosages ont porté sur 10 cc de sang.

La sensibilité de notre méthode nous permet d'affirmer que le sang ne contient pas plus de 1/3 de mgr. d'ammoniaque par litre.

2° En faisant ingérer de l'ammoniaque à des sujets divers, nous avons observé les résultats suivants :

Chez la plupart des sujets, le taux de l'ammoniaque sanguine ne s'élève pas, même après ingestion de 5 gr. d'acétate d'ammoniaque.

Ce n'est que dans les cas de troubles de la circulation porte que l'ingestion de sels ammoniacaux est suivie d'une ascension importante de l'ammoniaque sanguine; elle peut atteindre alors 4-5 mgrs p. mille et par ailleurs on note pendant plusieurs heures après l'ingestion un taux anormalement élevé d'ammoniémie.

Lorsque l'ammoniémie dépasse 1 mgr. 2 à 2 mgr. p. mille, on observe des troubles nerveux caractérisés surtout par de la somnolence et de la confusion mentale. Ces manifestations disparaissent quand le taux d'ammoniaque du sang est revenu à la normale.

Comme l'épreuve de l'ammoniémie provoquée n'est positive que chez les sujets où la circulation portale est troublée, il est logique de penser que lorsque l'ingestion de sels ammoniacaux provoque de l'hyperammoniémie, c'est qu'une partie de l'ammoniaque ingérée est passée par la circulation collatérale dans la circulation générale en ayant ainsi échappé au foie.

La persistance de l'hyperammoniémie chez des malades dont la circulation portale est troublée confirme l'idée déjà émise par les physiologistes, à savoir que le foie est le seul organe qui transforme l'ammoniaque en urée.

Vu, *Le Président de thèse :*
AMBARD.

Vu, *Le Doyen :*
FORSTER.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
Président du Conseil de l'Université :

DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

ADLERSBERG, D. und M. TAUBENHAUS. — Uber das Verhalten der Ammoniak-Muttersubstanz im Blute und derer Bedeutung bei Neutralitätsregulation. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* **113**, 1, 1926.

— Weitere Untersuchungen über das Verhalten des Blutammoniaks. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* **121**, 35, 1927.

ALBERTONI, PIETRO. — Die physiologische Bedeutung des Ammoniaks. *Ergebn. d. Physiol.* **19**, 554, 1921.

AMBARD, L. et F. SCHMID. — Formation de l'ammoniaque par le rein. *C. R. Soc. Biol.* **86**, 604, 1922.

BANG, I. — Untersuchungen über den Resstickstoff des Blutes. *Bioch. Zeitschr.* **72**, 104, 1916.

BARNETT, GEORGE, D. — The Micro-titration of ammonia, with some observations on normal human blood. *Journ. of Biol. Chem.* **29**, 459, 1917.

BARNETT, GEORGE D. and THOMAS ADDIS. — Urea as source of blood ammonia. *Journ. of Biol. Chem.*, **30**, 41, 1917.

BENEDICT, S.-R. and T.-P. NASH. — The site of ammonia formation and the rôle of vomiting in ammonia elimination. *Journ. of Biol. Chem.*, **69**, 381, 1926.

— On the question of the origin of urinary ammonia. *Journ. of Biol. Chem.* **82**, 673, 1929.

BIEDL und WINTERBERG. — *Zeitschr. f. Klin. Med.* **36**, 389, 1899.

BISGAARD, A. et J. NOEVIG. — Méthodes pour déterminer la teneur du sang en ammoniaque. *C. R. Soc. Biol.* **88**, 813, 1923.

Bliss, Sidney. — The site of ammonia formation and the prominent rôle of vomiting in ammonia elimination. *Journ. of Biol. Chem.* **67**, 109, 1926.

Bollmann, Jesse, L. and Frank C. Mann. — Studies on the physiology of the liver. XVIII. The effect of removal of the liver on the formation of ammonia. *Amer. J. Physiol.* **92**, 92, 1930.

Burchi, Romeo. — Saggio della funzionalità epatica con lo studio della ammoniemia spontanea e provocata. *Folia clin. chim. et microscop.* **1**, 3, 1926.

— I saggi della funzionalità epatica e la prove dell'ammoniemia spontanea e provocata studio della sufficienza funzionale del fegato. *Folia clin. chim. et microscop.* **2**, 5, 1927.

Cholopoff, A.-D. — Herkunft des Blutammoniaks und dessen Verteilung im Organismus nach Versuchen an angiostomierten Tieren. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **214** 320, 1926.

— *Russkij fisiologiceskij zurnal.* **10**, 135, 1927.

— Herkunft und Verteilung des Blutammoniaks nach Untersuchung an angiostomierten Hunden. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **218**, 670, 1928.

Cox, Gerald J., Frances Briggs and Leona Hudson. — The determination of ammonia by aeration. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 159, 1928.

Van Caulaert, C. et Ch. Deviller. — Ammoniémie expérimentale après ingestion de chlorure d'ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 50, 1932.

Van Caulaert, C., Ch. Deviller et M. Halff. — Le taux de l'ammoniémie dans certaines affections hépatiques. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 735, 1932.

— Troubles provoqués par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laënnec. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 739, 1932.

— Contribution à l'étude des cirrhoses de Laënnec. Toxicité de l'ammoniaque. *Presse médicale,* 8 février 1933.

Van Caulaert, C., Ch. Deviller et J. Hofstein. — Epreuve de l'ammoniémie provoquée. Répartition de l'ammoniaque dans le sang et les humeurs. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 737, 1932.

Van Caulaert, C., Ch. Deviller et M. Urban. — La formation de l'ammoniaque dans le sang *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.* **112**, 293, 1933.

Feltz et Ritter. — Etude expérimentale sur l'ammoniémie. *C. R. Acad. Sciences de Paris*, **78**, 1874.

Folin, Otto. — Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn und anderen tierischen Flüssigkeiten. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **37**, 161, 1902.

— Determination of ammonia in blood. *Journ. of Biol. Chem.* **39**, 259, 1919.

— The determination of ammonia in blood and other biological fluids. *Journ. of Biol. Chem.* **97**, 141, 1932.

Folin, Otto and W. Denis. — The origin and significance of the ammonia in the portal blood. *Journ. of Biol. Chem.* **11**, 161, 1912.

Fontès, G. et A. Yovanovitch. — Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang artériel circulant. *C. R. Soc. Biol.* **92**, 1406, 1925.

— Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang veineux circulant. *C. R. Soc. Biol.* **93**, 271, 1925.

— Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang? *Bull. Soc. Chim. Biol.* **7**, 1044, 1925.

Fontès, G. — Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant? *Bull. Soc. Chim. Biol.* **8**, 497, 1926.

Freund, E. und B. Lustig. — Zur Frage des Gehaltes an Ammoniak und dessen Muttersubstanz im Blute und Muskel. *Bioch. Zeitschr.* **232**, 442, 1931.

Fuld, Heinz. — Uber die diagnostische Verwertbarkeit von Ammoniakbestimmung im Blut. *Klin. Woch.* **35**, 1364, 1933.

Gad-Andresen, K.-L. — Concentration of ammonia in blood. Comparison with concentration of ammonia in different secretions and tissues, especially muscle tissue. *Journ. of Biol. Chem.* **39**, 267, 1919.

— A micro method for the estimation of ammonia in blood and in organic fluids. *Journ. of Biol. Chem.* **51**, 367, 1922.

Gettler, A.-O. and Willis Baker. — Chemical and physical analysis of blood in thirty normal cases. *Journ. of Biol. Chem.* **25**, 211, 1916.

Gigon, Alfred. — Uber den Ammoniakgehalt des Blutes. *Schweizer med. Woch.* **56**, 626, 1926.

Gilbert, A. et P. Carnot. — Les fonctions hépatiques. C. Naud, Paris, 1902.

Hahn, Arnold und Elisabeth Kootz. — Quantitative Bestimmung des Ammoniak im Urin, in serösen Flüssigkeiten und in der Verbrennungsflüssigkeit der Kjeldahlbestimmung. *Bioch. Zeitschr.* **105**, 220, 1920.

Hedja, B. — Bildung und Regulation des Ammoniaks. *Cas. lék. cesk.* 1929, II, 977.

Heller, J. und Klisiecki. — Untersuchungen über die Ammoniakbildung im Blute. *Bioch. Zeitschr.* **253**, 300, 1932.

Henriquez, V. und E. Christiansen. — Untersuchungen über die Ammoniakmenge im Blute. *Bioch. Zeitschr.* **78**, 165, 1917.

Henriquez, V. und E. Gottlieb. — Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **138**, 254, 1924.

Hoppe-Seyler, F.-A. — Abänderungen der Destillationsapparatur zur Bestimmung kleiner Ammoniakmengen (Mikrokjeldahl) nach Parnas und Wagner. *Mikrochem. N. F.* **4**, 446, 1932.

Horodynski, W., S. Salaskin und J. Zaleski. — Uber die Verteilung des Ammoniaks im Blute und den Organen normaler und hungernder Hunde. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **35**, 246, 1902.

Hugounencq, L. et G. Florence. — Expérience de cours se rapportant à l'azotémie. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **3**, 174, 1921.

Karazawa, Sugizo. — Experimentelle Versuche über das Blutammoniak. *Journ. of Biol. Chem.* **10**, 389, 1929.

Keith, Norman M. and Mary Whelan. — The physiologic effect of ammonium chlorid. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* **27**, 241, 1926.

Klisiecki, A. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. V. Mitt. : Der Ammoniakgehalt des normalen Menschenblutes. *Bioch. Zeitschr.* **172**, 442, 1926.

Klisiecki, A., W. Mozolowski und M. Taubenhaus. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. VII. Mitt. : Uber die Ammoniakbildung im physiologisch stagnierenden Blute. *Bioch. Zeitschr.* **181**, 80, 1927.

Labbé, M., F. Nepveux et Hedja. — L'ammoniaque du sang humain à l'état normal et dans les états pathologiques. *C. R. Acad. Sciences.* **188**, 738, 1929.

Loeb, Robert F., D. Atchley and Ethel M. Benedict. — Observation on the origin of urinary ammonia. *Journ. of Biol. Chem.* **60**. 491, 1924.

Loeffler, W. — Desaminierung und Harnstoffbildung im Tierkörper. *Bioch. Zeitschr.* **85**, 230, 1918.

— Zur Kentniss der Leberfunktion unter experimentell pathologischen Bedingungen. *Bioch. Zeitschr.* **112**, 164, 1920.

Mann, Frank C. and Jess L. Bollman. — The formation of ammonia following complete removal of the liver. *Amer. Journ. of Physiol.* **85**, 390, 1928.

Medwedew, A. — Uber Desamidierungsvorgänge im Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **72**, 410, 1911.

Moissonnier, Simone. — Etude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique. *Thèse* Paris 1921.

Morgulis, Sergius and H.-M. Jahr. — Determination of ammonia in the blood. *Journ. of Biol. Chem.* **38**, 435, 1919.

Mozolowski, W. und M. Taubenhaus. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. VIII. Mitt. : Hängt die Ammoniakbildung mit der Anwesenheit von Cyanaten zusammen? *Bioch. Zeitschr.* **181**, 84, 1927.

Mozolowski, W. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. X. Mitt. : Uber den Ursprung des Blutammoniaks. *Bioch. Zeitschr.* **206**, 150, 1929.

Nash, jr., Thomas P. and Stanley R. Benedict. — The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. *Journ. of Biol. Chem.* **48**, 463, 1921.

— Note on the ammonia content of blood. *Journ. of Biol. Chem.* **51**, 183, 1922.

Nencki und Pawlow. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* **38**, 215, 1896.

Nencki, Pawlow u. Zaleski. — *Arch. des Sc. Biol.* **4**, 191, 1895.

Nencki u. Zaleski. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **33**, 806, 1901.

— *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **36**, 385, 1895, **37**, 26, 1896.

Parnas, J.-K. und J. Heller. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. I. Mitt. *Bioch. Zeitschr.* **152**, 1, 1924.

Parnas, J.-K. — II. Mitt. *Bioch. Zeitschr.* **155**, 247, 1925.

— Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant? *Bull. Soc. Chim. Biol.* **9**, 76, 1927.

— Uber den Ammoniakgehalt des menschlichen Blutes. *Pflügers Arch.* **221**, 508, 1929.

Parnas, J.-K. und M. Taubenhaus. — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. III. Mitt. : Die Entstehung des Blutammoniaks. *Bioch. Zeitschr.* **159**, 298, 1925.

Parnas J.-K. und A. Klisiecki. — IV. Mitt. : Ist im kreisenden Blute Ammoniak vorhanden? *Bioch. Zeitschr.* **169**, 255, 1926.

— VI. Mitt. : Experimentelle Untersuchungen über die Faktoren, welche den Ammoniakgehalt des kreisenden Blutes beinflussen, und über die Lokalisation der Ammoniakbildung und des Ammoniakschwundes beim Kaninchen. *Bioch. Zeitschr.* **173**, 224, 1926.

Parnas, J.-K. und W. Mozolowski. — Uber den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Muskel und deren Zusammenhang mit Funktion und Zustandsänderung. I. *Bioch. Zeitschr.* **184**, 399, 1927

PARNAS, J.-K., W. MOZOLOWSKI und W. LEWINSKI. — IX. Mitt. : Der Zusammenhang des Blutammoniaks mit der Muskelarbeit. *Bioch. Zeitschr.* **188**, 14, 1927.

PETERS, J.-B. and DONALD D. VAN SLYKE. — Quantitative clinical chemistry (vol. I. *Interpretation*). Baillière. London, 1931.

PINCUSSEN, LUDWIG und KÄTHE MOMFERRATOS-FLOROS. — Methodisches zur Blut und Harnanalyse. *Bioch. Zeitschr.* **125**, 46, 1921.

POLONOWSKI, MICHEL, GASTON BRIZARD et PAUL BOULANGER. — Influence de l'injection de sels ammoniacaux sur l'ammoniémie. *C. R. Soc. Biol.* **112**, 193, 1933.

RHODE, A. — Vividiffusion experiments on the ammonia of the circulating blood. *Journ. of Biol. Chem.* **21**, 325, 1915.

SALASKIN und ZALESKI. — *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* **29**, 517, 1900.

SEELIG, S. und MARGARETHE PRONELL. — Experimentell-klinische Untersuchungen an Leberkranken, zugleich als Beitrag zur funktionellen Pathologie der Leber. I. Mitt. : Harnstoff und Ammoniak. *Z. exper. Med.* **79**, 360, 1931.

STANOYEVITCH, L. — La question de l'ammoniaque du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol. Paris,* **13**, 579, 1931.

STRAUSS, HERMANN. — Ammoniakbestimmung im Blutserum. *Zentralbl. f. in. Med.* **44**, 26, 1922.

TAUBENHAUS, M. und H. STERNBERG. — Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Menschenblutes bei einigen pathologischen Zuständen. *Wien. Arch. f. inn. Med.* **13**, 89, 1926.

TEORELL, TORSTEN. — Eine neue Methode zur titrimetrischen Bestimmung kleinster Mengen Amomniak. *Bioch. Zeitschr.* **248**, 246, 1932.

TULLIO, PIETRO e LUIGI TRAVIA. — Sopra il dosaggio dell'ammoniaca del sangue. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **7**, 300, 1932.

URBACH, C. — Methodisches zur Ammoniakbestimmung im Blut. *Klin. Woch.* **13**, 63, 1934.

WHELAN, MARY, MINARD F. JACOBS and NORMAN M. KEITH. — The action of ammonium salts. *Amer. journ. of physiol.* **81**, 513, 1927.

Wolff und Marriott. — Bestimmung von Ammoniak und Harnstoff im Blut. *Bioch. Zeitschr.* **26**, 165, 1910.

Yovanovitch, A. — Sur le micro-dosage rapide et précis de l'ammoniaque. Applications. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **7**, 211,. 1925.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos 1

Introduction 3

Technique de dosage 5

Formation d'ammoniaque dans le sang *in vitro* 9

Ammoniémie normale 19

Hyperammoniémies spontanées. 20

Ammoniémie provoquée 22

Technique 23

Résultats 23

Symptômes d'hyperammoniémie 42

Causes de l'hyperammoniémie 46

Conclusions 49

Bibliographie. 51

IMPRIMERIE
DES ÉDITIONS UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
STRASBOURG-NANCY
1934